

Pengaruh Pemberian Alkohol Peroral Terhadap Nilai *Mean Corpuscular Volume*, Morfologi Eritrosit Darah Tepi dan Normoblas Sumsum Tulang

RODHI HARTONO*
SOEWONO**
TRI RATNANINGSIH**

*Jurusan Analis Kesehatan Poltekkes Kemenkes Semarang**
Jl. Wolter Monginsidi Pedurungan Tengah Semarang
*Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta***
E-mail:Gusrodh@yahoo.com

Abstrak

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni laboratorium *pre-post test group control design*. Subyek penelitian berupa 36 ekor tikus putih jantan dewasa (*strain wistar Rattus norvegicus*) berumur 10 minggu dengan BB 200-250 gram. Sebelum perlakuan, tikus diambil darahnya 1.5cc untuk diukur nilai MCV dan *morfologi eritrosit* darah tepi. Kemudian sampel dibagi menjadi 6 kelompok diberikan perlakuan selama 45 hari dengan pemberian alkohol peroral secara terus menerus. Sesudah perlakuan, tikus diambil darahnya untuk diukur nilai MCV dan morfologi eritrosit darah tepi serta diambil femur kanan untuk pemeriksaan morfologi dan diameter normoblas sumsum tulang. Hasil penelitian menunjukkan terjadi peningkatan nilai MCV sesudah perlakuan selaras dengan semakin tingginya konsentrasi alkohol yang diberikan ($p\ 0.000 < 0.05$). Pengamatan *morfologi eritrosit* darah tepi sesudah perlakuan menunjukkan terjadi perubahan *morfologi eritrosit* berupa akantosit, sel target dan stomatosit. Hasil uji ANOVA satu jalan terhadap diameter *normoblas* menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada setiap kelompok akibat perlakuan yang diberikan ($p\ 0.817 > 0.05$) tetapi ada kecenderungan peningkatan diameter *normoblas*. Pengamatan kualitatif terhadap gambaran *normoblas* menunjukkan hanya kelompok kontrol yang mempunyai ciri-ciri *morfologi normoblas* normal, sedangkan kelompok perlakuan telah mengalami perubahan morfologi sel. Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian alkohol peroral secara terus menerus menyebabkan peningkatan nilai MCV tikus, perubahan *morfologi eritrosit* darah tepi dan normoblas sumsum tulang serta terjadi kecenderungan peningkatan diameter normoblas.

Kata Kunci: Alkohol ; MCV ; *Morfologi Eritrosit* ; Normoblas

Abstract

A true experimental research with *pre-post test control group design* was carried out using 36 adult experimental male rats (*strain wistar Rattus norvegicus*), aged 10 weeks with weight of 200-250 grams. Before being given the treatment, the rats blood were taken out around 1,5 cc to measure the MCV value and the erythrocyte morphology. The rats were divided into 6 groups. The first group was the control group and the other five were the treatment group which were treated with different concentration of alcohol continuously for 45 days. After being treated, the rats blood were taken as same as the investigator did previously to examine the MCV value and the erythrocyte morphology, included the removal of right femur to assess morphology and bone marrow normoblast diameter. Results of the study showed that there was increasing on MCV value after the treatment that was proportional to the alcohol concentration given ($p\ 0.000 < 0.05$), likewise the changing of erythrocyte morphology was in term of acanthocytes target cells, and stomatocyt. However, these research findings showed that there were no significant different in each group resulting of the treatment ($p\ 0.817 > 0.05$). Yet, there was an inclination of normoblast diameter.

Finally, it can be concluded that consuming oral alcohol continuously increases the MCV value, changing of erythrocyte morphology and bone marrow normoblast.

Keyword: Alcohol ; MCV ; Erythrocyte Morphology ; Normoblast

1. Pendahuluan

Alkohol merupakan zat toksik yang dapat memberikan efek negatif pada berbagai sistem yang ada di dalam tubuh diantaranya pada darah. Alkohol memberikan efek negatif pada darah secara langsung melalui efek toksik pada sumsum tulang, sel bakal darah dan kematangan sel eritrosit, sel lekosit dan trombosit, sedangkan efek secara tidak langsung melalui masalah metabolisme seperti defisiensi nutrisi. Baik efek langsung maupun tidak langsung dari alkohol akan menyebabkan penurunan produksi sel eritrosit, sel lekosit dan trombosit. Akibat hal tersebut akan timbul masalah kesehatan diantaranya anemia.

Namun pengaruh alkohol tergantung pada beberapa faktor di antaranya kadar alkohol yang diminum, jumlah konsumsi alkohol, keadaan mukosa lambung dan usus sebagai alat pencernaan dan kebiasaan minum.

Berdasarkan uraian di atas maka muncul suatu masalah mengenai bagaimanakah pengaruh pemberian alkohol peroral secara terus menerus dengan berbagai konsentrasi terhadap nilai MCV, morfologi eritrosit darah tepi dan normoblas sumsum tulang?, sedangkan penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruh pemberian alkohol peroral secara terus menerus dengan konsentrasi 5%, 10%, 20%, 30% dan 40% terhadap nilai MCV, morfologi eritrosit darah tepi dan normoblas sumsum tulang.

Alkohol merupakan bahan utama minuman keras yang mudah larut dalam air dan lemak⁸. Setelah diabsorpsi, alkohol kemudian didistribusikan ke semua jaringan dan cairan tubuh serta cairan jaringan. Sekitar 90-98% alkohol yang diabsorpsi dalam tubuh akan mengalami oksidasi oleh enzim. Proses oksidasi enzimatik alkohol pertama terjadi dalam hati. Metabolisme melibatkan tiga jenis enzim. Pada proses pertama, alkohol dioksidasi menjadi acetaldehyd oleh enzim alkohol dehydrogenase dan memerlukan kofaktor NAD (nicotinamid adenin dinucleotida). Pada tahap kedua, acetaldehyd diubah menjadi asam asetat oleh enzim aldehyd dehydrogenase juga dibantu oleh kofaktor NAD. Tahap berikutnya diubah lagi menjadi acetyl coenzim A (Co A) yang kemudian Co A masuk ke dalam siklus krebs dan mengalami metabolisme menjadi CO₂ dan H₂O.

Proses metabolisme alkohol mengakibatkan terjadinya perubahan NAD menjadi NADH. Hal tersebut menyebabkan penurunan rasio antara NAD : NADH di dalam hati, sehingga mengakibatkan sejumlah kelainan metabolisme di dalam hati, termasuk pengurangan glukoneogenesis, hipoglikemi dan akumulasi lemak dalam hati.

Eritrosit mempunyai bentuk bikonkaf, tidak berinti, diameternya 6 - 8 m, tebal 2 m dan dibagian yang tipis tebalnya hanya 1 m. Membran sel eritrosit merupakan suatu lapisan lipid ganda dan protein sangat tipis yang membentuk batas terluar dari sel dan membungkus kandungan cairan intra sel, selain berfungsi sebagai sawar mekanis untuk mempertahankan molekul-molekul yang diperlukan di dalam sel, membran sel berperan aktif menentukan komposisi sel. Membran lipid ganda merupakan sawar utama yang bersifat impermeabel terhadap bahan yang umumnya larut dalam air seperti ion, glukosa dan urea. Sebaliknya bahan yang larut dalam lemak seperti O₂, CO₂ dan alkohol dapat dengan mudah menembus bagian membran sel eritrosit.

Pemeriksaan morfologi apusan darah tepi merupakan bagian penting didalam pelacakan dan evaluasi hematologik oleh karena dapat memberi kelengkapan informasi dalam upaya penegakan diagnosis maupun evaluasi penyakit, sedangkan nilai MCV akan memberi keterangan mengenai ukuran rata-rata eritrosit.

Sel normoblas merupakan bagian tahapan eritropoesis yang terjadi di dalam sumsum tulang dan sudah tidak mengalami pembelahan sel. Pemeriksaan gambaran histologik dari preparat sumsum tulang merupakan cara yang tepat untuk mengetahui ada tidaknya

gangguan dalam produksi dan perkembangan sel bakal eritrosit akibat pengaruh toksik alkohol secara langsung pada sumsum tulang.

Alkohol dapat mengakibatkan kerusakan sel dan jaringan dengan mekanisme sebagai berikut. Pertama, alkohol bersifat toksik mengakibatkan denaturasi protein dan kerusakan membran sel darah sehingga fungsinya abnormal. Kedua, alkohol mudah larut kedalam dua lapis lipid (lipid bilayer) membran sel sehingga mengurangi fluiditas membran sel dan penurunan fungsi sel. Ketiga, alkohol menyebabkan asidosis karena hasil akhir metabolisme menjadi asam asetat dan ion H^+ sehingga dapat mengganggu reaksi biokimia dalam tubuh. Alkohol memberikan efek negatif pada darah secara tidak langsung melalui masalah metabolisme seperti defisiensi nutrisi karena gangguan penyerapan vitamin B12 dan asam folat.

Hipotesis penelitian ini adalah pemberian alkohol peroral secara terus menerus akan menyebabkan peningkatan nilai MCV, perubahan morfologi eritrosit darah tepi dan normoblas sumsum tulang.

2. Metode

Subyek penelitian 36 ekor tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) berumur 10 minggu dengan berat badan 200-250 gram, dipilih secara acak, dibagi 6 kelompok. Penelitian dilakukan di Laboratorium Penelitian Dan Pengujian Terpadu (LPPT) UGM Bidang Layanan Penelitian Pra-Klinik dan Pengembangan Hewan Percobaan (LP3HP), sedangkan Laboratorium Patologi Klinik FK UGM Yogyakarta sebagai tempat pemeriksaan dan penghitungan jumlah eritrosit, hematokrit, nilai MCV, morfologi eritrosit apusan darah tepi dan Laboratorium Mikro Anatomi Fakultas Kedokteran Hewan UGM Yogyakarta sebagai tempat pembuatan preparat histologik sumsum tulang, pengukuran normoblas sumsum tulang dan pengambilan gambar normoblas.

Penelitian ini adalah penelitian Eksperimental murni laboratorium “Pre - Post test control group design”. Jalannya penelitian sebagai berikut : Sampel yang telah dipilih dilakukan pengukuran nilai MCV dan morfologi eritrosit darah tepi sebelum perlakuan, diberi makanan pakan ayam pedaging merk *Comfeed ad libitum* produksi PT. Japfa Comfeed Indonesia. Sampel diberikan perlakuan selama 45 hari dengan pemberian alkohol peroral, dilakukan jam 09.00 WIB pagi. Dua jam sebelum dan sesudah pemberian alkohol tikus dipuaskan. Perlakuan pada kelompok kontrol (K) : diberi 2.5 ml akuades setiap hari, Kelompok perlakuan (PI) : diberi 2.5 ml alkohol 5% setiap hari, PII: diberi 2.5 ml alkohol 10% setiap hari, PIII : diberi 2.5 ml alkohol 20 % setiap hari, PIV : diberi 2.5 ml alkohol 30% setiap hari dan PV: diberi 2.5 ml alkohol 40% setiap hari. Hari ke-46 penelitian, setelah tikus diambil darahnya kemudian dimatikan dan diambil tulang femur sebelah kanan untuk pemeriksaan normoblas sumsum tulang.

Data kuantitatif tentang nilai MCV dan diameter normoblas dianalisis dengan Uji ANOVA (*analysis of variants*) satu jalan untuk melihat perbedaan pada masing-masing data kelompok perlakuan, jika analisis ANOVA bermakna dilanjutkan uji Tukey's HSD. Untuk gambaran histologik normoblas dianalisis secara kualitatif dengan cara mendeskripsikan bentuk dan warna sel dan pada morfologi eritrosit darah tepi dianalisis secara semikuantitatif dengan menggunakan prosentase derajat gambaran kelainan bentuk eritrosit.

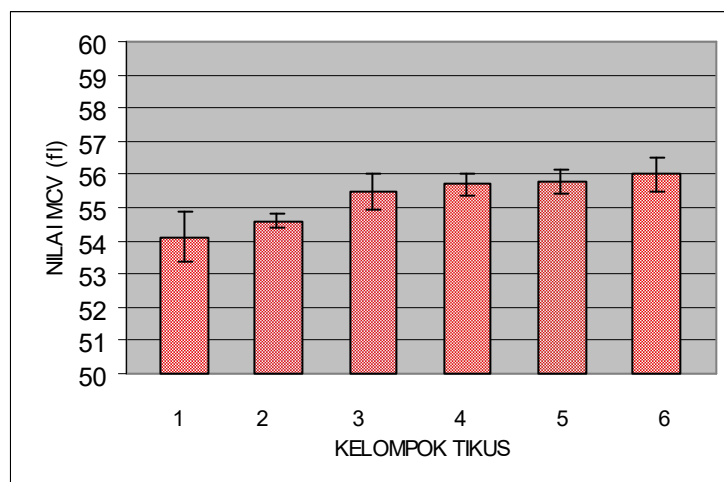
3. Hasil dan Pembahasan

1. Nilai MCV

Pada Gambar 1 terlihat peningkatan nilai MCV selaras dengan semakin tinggi konsentrasi alkohol yang dikonsumsi. Hasil uji ANOVA satu jalan terhadap nilai MCV tikus setelah penelitian pada semua kelompok menunjukkan hasil F hitung : $13.247 > F \text{ table} : 2.53$ ($p 0,000 < 0,05$). Hal ini membuktikan bahwa ada perbedaan peningkatan nilai MCV yang bermakna pada setiap kelompok yang diakibatkan oleh perlakuan yang diberikan.

Peningkatan nilai MCV tersebut disebabkan karena : Pertama, alkohol memberikan efek negatif pada darah secara tidak langsung melalui penurunan sekresi enzim pencernaan oleh pankreas, kerusakan sel lambung dan usus halus, sehingga akan mengganggu dalam proses penyerapan makanan oleh sistem pencernaan diantaranya penyerapan asam folat (*metiltetrahidrofolat*) dan vitamin B12. *Metiltetrahidrofolat* adalah donor gugus metil untuk pembentukan metil B12 yang berperan dalam perubahan homosistein menjadi metionin. Hal ini menghasilkan tetrahidrofolat untuk perubahan deoksiuridilat menjadi timidilat untuk sintesis DNA sel eritroblas yang berfungsi dalam proses pembelahan dan maturasi inti sel eritrosit, akibat efek alkohol tersebut menjadikan ukuran sel eritrosit lebih besar dari normalnya karena proses pembelahan sel yang terganggu ditunjukkan melalui peningkatan nilai MCV. Kedua, alkohol merupakan zat yang diduga dapat mengakibatkan perubahan pada nilai MCV di antaranya peningkatan nilai MCV yang disebut makrositosis, selaras dengan hasil penelitian cross sectional pada alkoholisme yang dilaporkan Ballard tahun 1993, lebih dari 80% laki-laki dan 46% wanita dengan *makrositosis* karena *alkoholisme*. Ketiga, alkohol akan memberikan pengaruh yang berbeda diantaranya tergantung dari kadar alkohol yang diminum, makin tinggi kadar alkohol yang diminum makin cepat dan banyak alkohol yang dapat diserap oleh tubuh, tentunya akan memberikan pengaruh lebih besar pada tubuh.

Hasil uji *Post Hoc Multiple Comparisons "Tukey's HSD"* membuktikan bahwa kelompok P IV ($p: 0.000 < 0.05$) dan P V ($p: 0.000 < 0.05$) memberikan pengaruh terbesar terhadap peningkatan nilai MCV.

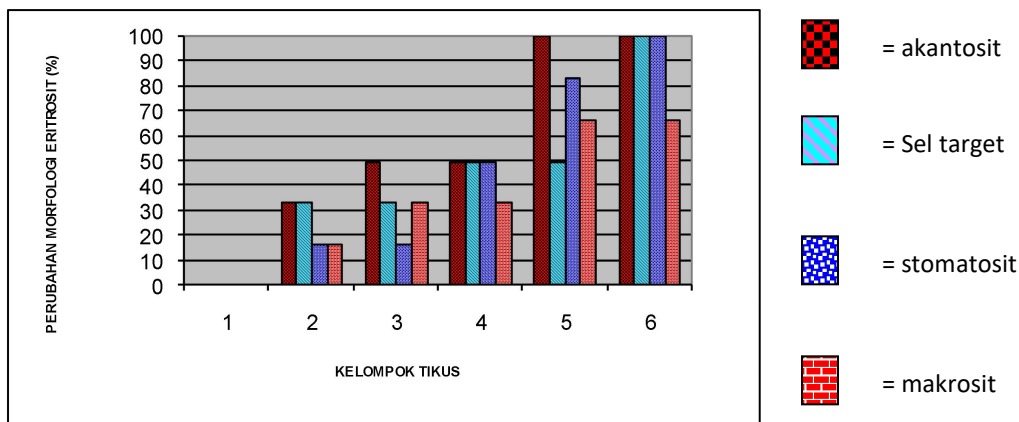


Gambar 1. Grafik nilai MCV tikus (fl) sesudah perlakuan pada kelompok kontrol & perlakuan.

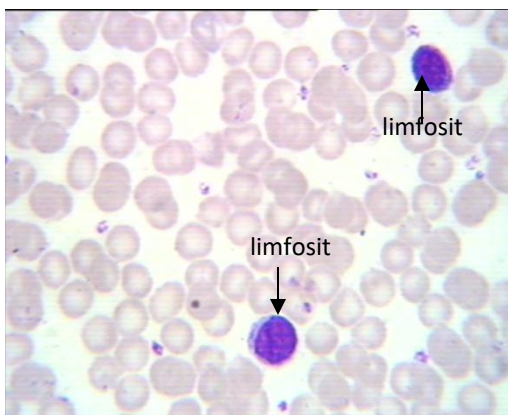
2. Morfologi Eritrosit Darah Tepi

Hasil pengamatan morfologi eritrosit darah tepi sesudah perlakuan menunjukkan adanya kelainan bentuk pada kelompok perlakuan yang tersaji dalam Gambar 2. Semakin tinggi konsentrasi alkohol yang diberikan semakin tinggi prosentase perubahan morfologi eritrosit. Kelainan bentuk seperti *acanthocytes*, sel target dan dalam Gambar 4 merupakan bukti adanya efek toksik alkohol.

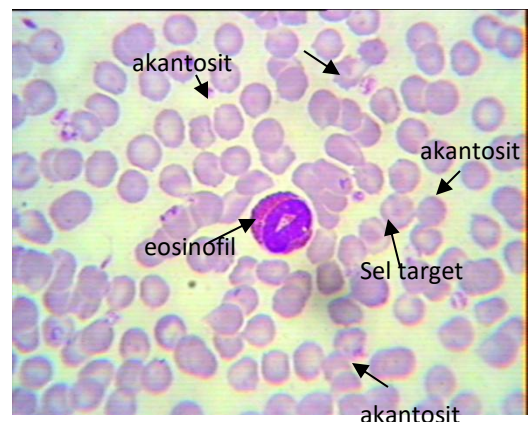
Hasil penelitian ini mendukung pendapat beberapa ahli, diantaranya : Alkohol menyebabkan denaturasi protein membran sebagai sitoskeleton sel eritrosit sehingga fungsi dan bentuk eritrosit menjadi abnormal, alkohol mudah larut kedalam dua lapis lipid (*Lipid Bilayer*) membran sel sehingga mengurangi fluiditas membran sel. Fungsi membran sel adalah sebagai sawar mekanik untuk mempertahankan molekul yang diperlukan dalam sel dan berperan dalam menentukan komposisi sel, sehingga kerusakan membran sel dapat menyebabkan kerusakan sel eritrosit dan pada akhirnya menyebabkan perubahan morfologi sel eritrosit, dan proses metabolisme alkohol mengakibatkan terjadinya gangguan metabolisme kolesterol dan akumulasi lemak.



Gambar 2. Perubahan morfologi eritrosit darah tepi tikus



Gambar 3. Eritrosit darah tepi kelompok kontrol sesudah perlakuan



Gambar 4. Eritrosit darah tepi kelompok Alkohol 5% sesudah perlakuan

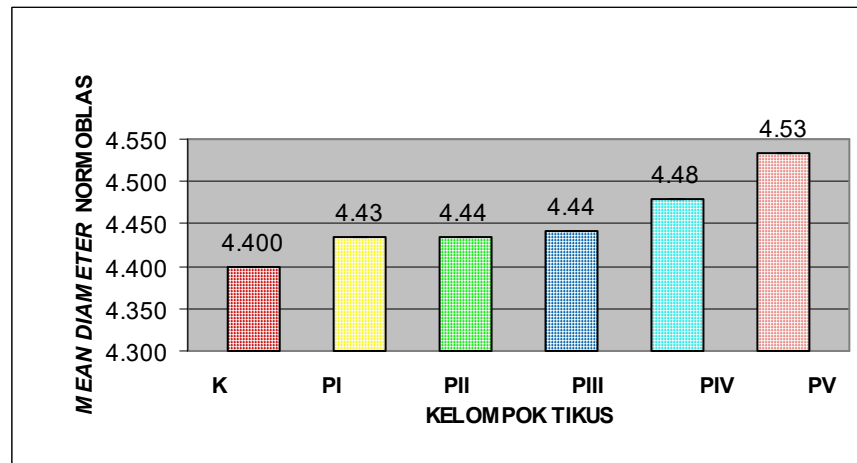
3. Normoblas Sumsum Tulang

Diameter normoblas yang tersaji dalam Gambar 5 menunjukkan adanya perbedaan yang menggambarkan kecenderungan terjadinya peningkatan diameter normoblas dari kelompok kontrol sampai kelompok perlakuan dengan konsentrasi alkohol tertinggi 40%.

Hasil uji Anova satu jalan terhadap diameter sel normoblas pada semua kelompok menunjukkan hasil F hitung : $0.440 < F \text{ tabel} : 2.53$ ($p \text{ 0.817} > 0.05$). Hal ini menunjukkan secara statistika bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna pada setiap kelompok yang diakibatkan oleh perlakuan yang diberikan yaitu pemberian alkohol peroral.

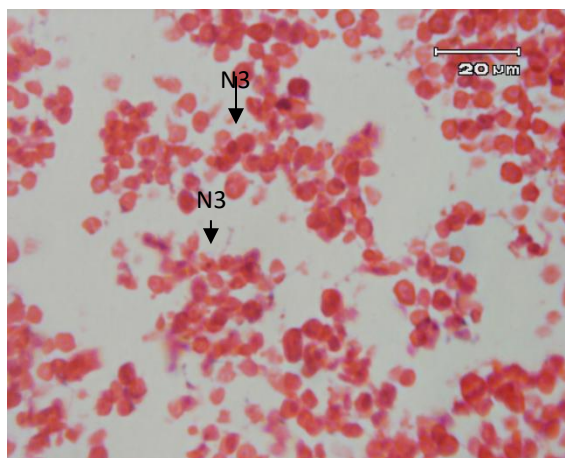
Peningkatan ukuran diameter normoblas pada kelompok perlakuan diduga diakibatkan pengaruh negatif konsumsi alkohol yang diberikan yaitu pertama, alkohol memberikan efek toksik langsung pada sumsum tulang sebagai tempat produksi sel eritrosit dengan menekan produksi sel darah dan mengakibatkan struktur abnormal sel darah di antaranya ukuran sel darah merah. Perubahan struktur dan penekanan produksi sel darah melalui mekanisme sebagai berikut : alkohol bersifat toksik akan menyebabkan denaturasi protein dan kerusakan membran sel darah sehingga fungsinya abnormal, alkohol menimbulkan asidosis karena hasil akhir metabolisme menjadi asam asetat dan ion H^+ sehingga dapat mengganggu reaksi biokimia dalam tubuh seperti penekanan produksi sel darah. Kedua, alkohol diyakini menyebabkan penurunan sekresi enzim pencernaan oleh pankreas, kerusakan sel lambung dan usus halus sehingga akan mengganggu dalam proses penyerapan nutrisi dan vitamin : asam folat, vitamin B12. Asam folat dan vitamin B12 sangat penting untuk sintesis DNA

karena dibutuhkan untuk pembentukan timidin tri fosfat yaitu salah satu blok pembangun penting dari DNA. Oleh karena itu, kurangnya asupan asam folat dapat menyebabkan penurunan DNA dan akibatnya kegagalan pematangan dan pembelahan inti sel selanjutnya sel-sel eritroblastik pada sumsum tulang karena gagal berproliferasi secara cepat maka terutama akan menghasilkan sel darah merah yang lebih besar dari normal, mempunyai membran sangat tipis dan seringkali berbentuk tidak teratur, besar dan oval.

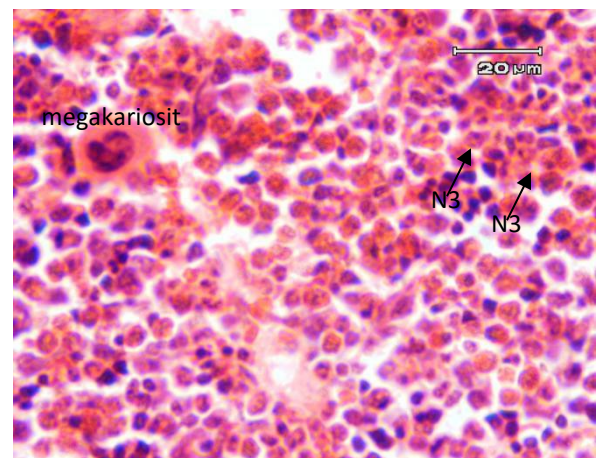


Gambar 5. Diameter Normoblas dalam satuan m pada kelompok kontrol dan perlakuan alkohol.

Pengamatan kualitatif terhadap gambaran normoblas sumsum tulang tersaji dalam Gambar 6 dan 7 menunjukkan bahwa hanya pada kelompok kontrol yang mempunyai ciri-ciri morfologi normoblas normal, sedangkan pada kelompok perlakuan telah mengalami perubahan morfologi sel. Hal ini selaras dengan hasil penghitungan nilai MCV menunjukkan kelompok perlakuan mengalami peningkatan, perubahan morfologi eritrosit apusan darah tepi dan kecenderungan peningkatan diameter sel normoblas, jika sel normoblas sebagai sel bakal eritrosit yang masih berada dalam sumsum tulang mengalami perubahan morfologi dan ukuran, tentunya akan menghasilkan sel eritrosit di daerah perifer yang tidak normal baik dalam bentuk dan ukuran sel eritrosit.



Gambar 6. Morfologi normoblas kelompok kontrol sesudah perlakuan



Gambar 7. Morfologi normoblas kelompok alkohol 30% sesudah perlakuan

4. Simpulan dan Saran

Simpulan

Pemberian alkohol peroral secara terus menerus dengan konsentrasi 5%, 10%, 20%, 30% dan 40% selama 45 hari menyebabkan peningkatan nilai MCV tikus, perubahan bentuk eritrosit perifer dan normoblas serta terjadi kecenderungan peningkatan diameter normoblas sumsum tulang.

5. Daftar Pustaka

- Spector, W.G. 1993. Pengantar Patologi Umum. Edisi Ketiga. Gadjah Mada University Press. Yogyakarta.
- Rehm, J., Rehn, N., Room, R., Monteiro, M., Gmel, G., Jernigan, D., Frick, U. 2003. The Global Distribution of Average Volume of Alcohol Consumption and Patterns of Drinking. European Addiction Research. Zurich-Switzerland.
- Ballard, H.S. 1997. The Hematological Complications of Alcoholism. Alcohol Health & Research Worl. 0090838X. Vol 21(1): 42-52.
- Homaidan, F.R., Kricka, L.J., Bailey, A.R., Whitehead, T.P. 1986. Red Cell Morphology in Alcoholics : A new test for alcohol abuse. Blood Cells. 11(3) : 92-375.
- Katzung, B.G. 1987. Basic and Clinical Pharmacology. 3rd Edition. University of California. By Appleton & Lange. San Francisco.
- Savage, D dan Lindenbaum, J. 1986. Anemia In Alcoholics. Medicine (Baltimore). Sep.65(5): 322-338.
- Wreniswiro, M. dan Sumarnak, A.H. 1997. Undang-Undang RI No. 5 Tahun 1997 Tentang Psikotropika. Pramuka Saka Bhayangkara. Jakarta.
- Ralp, J.F dan John, S.F. 1982. Kimia Organik. Edisi Ketiga. Jilid 1. Erlangga. Jakarta.
- Murray, R.K dan Granner, D.K. 2003. Harper's Illustrated Biochemistry. International Edition. Twenty Sixth Edition. MC. Graw-Hill. Toronto.
- Guyton, A. dan Hall, J. 2000. Text Book of Medical Physiology. 10th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia.
- Sherwood, L. 1996. Human Physiology : From Cell to System. 2nd ed. West. A Division of International Thomson Publishing Inc. Virginia. Alih Bahasa. Bhram.U.P. 2001. Cetakan 1. EGC. Jakarta.
- Gandasoebrata, R. 2001. Penuntun Laboratorium Klinik. Cetakan kesepuluh. Dian Rakyat. Jakarta.
- Martin, E.A., Steininger, C.A., Koepke, J.A. 1998. Clinical Hematology : Principles, Procedures, Correlations. Second Edition. Lippincott. Philadelphia.
- Wirawan, R., Setiabudi, R., Satyawirawan, S. 1996. Pemeriksaan Laboratorium "Hematologi Sederhana". Fakultas Kedokteran UI. Jakarta
- Jungueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O. 1995. Basic Histology. Appleton & Lange. Chicago.
- Ketty, W. 1997. Alcohol's Metabolic Effects Detailed. MIT News Office at The Massachusetts Institute of Technology. Cambridge. Available : <<http://web.mit.edu/newsoffice/tt/1997/oct29/alcohol101.html>>. (07 Februari 2005)
- Sacher, R.A. dan McPherson, R.A. 2000. Widman's Clinical Interpretation of Laboratory Tests. 11/E. F.A. Davis Company. U.S.A.
- Kamen, B. dan Rosenbaum, M. 2004. Alcohol – Vitamins and Nutrients " Effect of Alcohol on Nutrient Absorption Generally". June Russell's Health Facts. New York.
- Hartono. 2004. Statistik untuk penelitian. Cetakan 1. Pustaka Pelajar. Yogyakarta.